

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-79828

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 31/415  
45/06  
// (A 61 K 31/415  
31:535)

識別記号

ABL

厅内整理番号

7330-4C  
7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月9日

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 3 (全5頁)

⑮ 発明の名称  $\beta$ -遮断剤とピロカルピンの併用剤

⑯ 特願 昭62-169921

⑰ 出願 昭62(1987)7月9日

優先権主張 ⑲ 1986年7月9日 ⑳ フランス(FR) ㉑ 8610011

㉒ 発明者 ジヤン・スリワ フランス国, 63400 シャマリエール, アヴニュ・ピエール・キユリー 11

㉒ 発明者 ダニエル・パイ アメリカ合衆国, ニュージャーシイ, ショート・ヒルズ, フェーンクリフ・テラス 22

㉓ 出願人 ラボラトワール・メルク・シャープ・エドーム・シブレ フランス国, 75008 パリ, アヴニュ・オシユ 3

㉔ 代理人 弁理士 岡部 正夫 外3名

## 明細書の添付(内容に変更なし)

## 明細書

## 1. 発明の名称

 $\beta$ -遮断剤とピロカルピンの併用剤

## 2. 特許請求の範囲

- 眼科用  $\beta$ -遮断剤 0.5~1% (w/v) およびピロカルピン 2~4% (w/v) および pH 6.0~6.8 を維持するために緩衝液を包含している眼科用調合物。
- $\beta$ -遮断剤がマレイン酸チモロールであり緩衝液がホウ酸塩またはリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第1項記載の調合物。
- 緩衝液がリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第2項記載の調合物。
- 凍結乾燥塩酸ピロカルピンおよび眼科用  $\beta$ -遮断剤の溶液および緩衝液を包含している調合物前の眼科用生成物および  $\beta$ -遮断剤 0.5~1% (w/v) およびピロカルピン 2~4% を包含する pH 6.0~6.8 の溶液を製造するためにその両者を混合するた

## めの手段。

- $\beta$ -遮断剤がマレイン酸チモロールであり、緩衝液がホウ酸塩またはリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第4項記載の生成物。
  - 緩衝液がリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第5項記載の生成物。
  - 特許請求の範囲第1項記載の眼科用調合物を治療を必要としている患者に1日2回投与することによる上昇した眼内圧および緑内障の治療方法。
  - $\beta$ -遮断剤がマレイン酸チモロールであり、緩衝液がホウ酸塩またはリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第7項記載の方法。
  - 緩衝液がリン酸塩緩衝液である特許請求の範囲第8項記載の方法。
3. 発明の詳細な説明
- 本発明は有効成分として  $\beta$ -アドレナリン作動性受容体拮抗物質とピロカルピンを併用して包含している眼科用調合物およびその調

合物を1日2回の用量で $\beta$ -アドレナリン作用性受容体拮抗物質単独での治療に不応な患者の上昇した眼内圧の治療に使用する用途に関する。

また薬剤師あるいは患者が使用直前に混和する固体と液体あるいは2液体のいずれかを包含する調合物前生成物およびその調合物前生成物の2成分を混合する手段に関する。

1979年に緑内障の治療に1日2回のチモロール点眼液が紹介されて以来1日2回の0.5%チモロールでさえ患者の10~32%に眼内圧(IOP)が十分に制御されないとすることは多くの臨床医が経験している。これらの半分以上にその使用にピロカルピンを加えることによって制御されることが可能である。やがては恐らくその疾患経過の進行のためにIOP制御の喪失を経験することが少なくなくさらに治療を必要とする。

チモロールを他の治療と組み合わせることが部分的に付け加えられることは報告されて

不安定であるが、pHの低い眼科用調合物は目に点眼した際の刺痛感のために患者に受容されない。従って患者の受容を得るために本発明のようなピロカルピン調合物はpH約5.5~7.0であるべきであり处方を調剤する時に小売りの薬剤師によつてあるいは投与直前に患者によつて調整されるならば最善である。

本発明では固体と溶液あるいは2つの別の溶液を包含している調合物前生成物を提供する。

また患者の受容のはかに第2成分の点眼液の投与が第1成分の点眼液を洗い流してしまう傾向があり従つてそれから導かれる利点が排除されるため各成分を別々に投与するのに対立するものとして事実上の併用を使用することも重要である。さらにその上二重の投与は患者の応諾を減じる傾向がある。

本発明の新規な治療方法は有効成分として眼科用 $\beta$ -遮断剤とピロカルピンを包含し $\beta$ -遮断剤の濃度が約0.5~1.0%(w/v)で

いる。事実チモロールの併用には理論的であると見られ柱状網よりの流出を高めることによって作用するピロカルピンのような薬剤で水の產生を低下させることによりIOPが低下する。ピロカルピンは6~8時間効能がありそのため標準的には1日4回投与される。たとえそうであつてもピロカルピン療法についての日毎曲線が5mmHg或はそれ以上の圧力の振幅を表示し得ることは知られている。従つてピロカルピンをチモロールに添加することによつてさらにIOPを低下させることはピロカルピンを6時間毎に投与しなければ円滑に得られないことは予期されることであり、1日2回投薬の利点は失われる。

そこで本発明では $\beta$ -遮断剤とピロカルピンを1日2回局所眼投与することを包含する上昇眼内圧および緑内障の併用治療を提供するものであり円滑な十分制御された眼内圧の低下が生じる。

ピロカルピンはpH値約4以上で化学的に

ありピロカルピンの濃度が約2~4%(w/v)である新規な調合物の1または2滴を1日2回局所眼投与することを包含する。

本発明の新規な方法に有用な $\beta$ -遮断剤は[カルテオロール、ペフノロール、メチプラノロール、ビンドロール、ベタキソロール、レボブノロールおよびチモロール]およびその眼科的に許容される塩を包含する。

眼科用薬剤として本発明で最適な $\beta$ -遮断剤はマレイン酸チモロールが抜群である。

本発明の新規な調合物を生成するために使用直前に調整される本発明の新規な調合物前生成物は滅菌固体と滅菌溶液あるいは2つの滅菌溶液を包含する。

固体/液体調合物前生成物の場合は固体が滅菌凍結乾燥ピロカルピンであり、液体はマレイン酸チモロールの滅菌緩衝溶液である。液体/液体調合物前生成物の場合一方の液体はピロカルピンと $\beta$ -遮断剤の滅菌水溶液であり、他方は緩衝液の滅菌水溶液である。各場合とも

成分はその2溶液を滅菌方法で混合して投与時の刺激傾向が最小になるようにpH 約6.0～6.8の併用調合物を生成する手段で十分な貯蔵寿命を有する。

使用前に再調整を必要とする調合物前生成物で使用する供給系は、米国特許第4,573,506号に提供されており、この引例を本明細書中に引用する。

代表的な調合物は次の通りである。

#### 液体／液体調合物 - ホウ酸塩緩衝液

	C-TP2 mg/ml	C-TP4 mg/ml	A-TP2 mg/ml	A-TP4 mg/ml
<u>濃厚液</u>				
マレイン酸チモール	13.66	13.66	13.66	13.66
塩酸ピロカルピン	4.000	8.000	4.000	8.000
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量
<u>稀釀液</u>				
ホウ酸	8.00	12.00	8.00	25.00
ホウ酸ナトリウム	7.00	30.00	14.00	8.00
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量
<u>再調整溶液</u>				
マレイン酸チモール	6.83	6.83	6.83	6.83
塩酸ピロカルピン	2.000	4.000	2.000	4.000
ホウ酸	4.00	6.00	4.00	4.00
ホウ酸ナトリウム	3.50	15.00	7.00	12.50
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量

pH=6.3-6.0 pH=6.3-6.0 pH=6.8-6.5 pH=6.8-6.5

#### 液体／液体調合物 - リン酸塩緩衝液

	B-TP2 mg/ml	B-TP4 mg/ml	TP2 mg/ml	TP4 mg/ml
<u>濃厚液</u>				
マレイン酸チモール	13.66	13.66	13.66	13.66
塩酸ピロカルピン	4.000	8.000	4.000	8.000
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量
<u>稀釀液</u>				
二塩基性リン酸ナトリウム, 12H <sub>2</sub> O	22.60	45.50	39.40	80.00
リン酸二水素ナトリウム, 2H <sub>2</sub> O	8.70	23.70	1.00	-
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量
<u>再調整溶液</u>				
マレイン酸チモール	6.83	6.83	6.83	6.83
塩酸ピロカルピン	2.000	4.000	2.000	4.000
二塩基性リン酸ナトリウム, 12H <sub>2</sub> O	11.30	25.25	19.70	40.00
リン酸二水素ナトリウム, 2H <sub>2</sub> O	4.35	11.85	0.50	-
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	十分量	十分量

pH=6.3-6.0 pH=6.3-6.0 pH=6.8-6.5 pH=6.8-6.5

液体／固体調合物 - ホウ酸塩緩衝液

再調整溶液の pH: 6.8 ~ 6.5

	M-TP2	M-TP4		L-TP2	L-TP4
<u>凍結乾燥物</u>			<u>凍結乾燥物</u>		
塩酸ピロカルピン	100 mg	200 mg	塩酸ピロカルピン	100 mg	200 mg
(稀釀液 5 ml に対して)			(稀釀液 5 ml に対して)		
<u>稀釀液</u>	mg/ml	mg/ml	<u>稀釀液</u>	mg/ml	mg/ml
マレイン酸チモロール	6.83	6.83	マレイン酸チモロール	6.83	6.83
ホウ酸ナトリウム	4.00	12.50	二塩基性リン酸ナトリウム, 12H <sub>2</sub> O	19.70	40.00
ホウ酸	7.00	4.00	リン酸二水素ナトリウム, 2H <sub>2</sub> O	0.50	-
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	注射用水	十分量	十分量
<u>再調整溶液</u>	mg/ml	mg/ml	<u>再調整溶液</u>	mg/ml	mg/ml
マレイン酸チモロール	6.83	6.83	マレイン酸チモロール	6.83	6.83
塩酸ピロカルピン	20.00	40.00	塩酸ピロカルピン	20.00	40.00
ホウ酸ナトリウム	4.00	12.50	二塩基性リン酸ナトリウム, 12H <sub>2</sub> O	19.70	40.00
ホウ酸	7.00	4.00	リン酸二水素ナトリウム, 2H <sub>2</sub> O	0.50	-
塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11	塩化ベンザルコニウム	0.11	0.11
注射用水	十分量	十分量	注射用水	十分量	十分量

本発明をもたらす研究はチモロールと 1 日 2 回使用されるピロカルピンがチモロール単独より低い IOP を得るかどうかさらに制御が円滑かどうかまる 2~4 時間毎の IOP 曲線を記録することによって確立するために企図された。さらに我々は 1~2 時間毎のチモロールと 6 時間毎のピロカルピンを使用して両方を 1~2 時間毎に投与した時より円滑あるいは有効な IOP 制御が生じるかどうかを研究した。

患者および方法

40 才以上の男性または女性で全部白人の眼高血圧症あるいは 1 日 2 回 (bd) チモロール 0.5% 単独を受けながら各日のある時点で 22 mm Hg 以上の IOP が片方または両方の目に原発性開放隅角緑内障の患者を承認した。患者は研究に入る少なくとも 6 週間前にチモロール 0.5% bd 単独であるいは併用して投与されており承認の研究の少なくとも 2 週間前に単性緑内障療法としてチモロール

0.5% bd が投与されていた。

緑内障手術またはレーザー柱状成形／前房隅角成形由来であるような続発性緑内障は除外した。データーシートによりチモロールが禁忌である患者を除外しまた共在の P-遮断剤、炭酸脱水酵素阻害剤またはクロニジンに関係している患者も除外した。常用診察の外来 24 人の患者を研究に入れた。最頻年令 70 才 (45~81 才の範囲) の男性 11 人女性 13 人であった。

手順

- 研究に入る前に全患者はゴルドマン視野測定法によつて中心視野をプロットした。
- 患者に 2~4 時間の日毎曲線をつけることを認めさせた（即ち IOP を約 0.6.00, 1.0.00, 1.4.00, 1.8.00, 2.4.00 時間で記録した。0.6.00 および 1.8.00 の記録は点眼液を点眼する直前のものである）。同じゴルドマン圧平眼圧計を使用して同じ観察者によつて全部の圧力を測定し

た。

3. チモロール 0.5% b.d.について毎日基準曲線を記録した後、チモロールの5分後投与した各目にピロカルピン 2% b.d.を添加するようそして2番目の毎日曲線のために2週間もとに戻すよう命じた。
4. 2番目の毎日曲線中いずれかの目のIOPが1時点以上で21mmHg以上の場合には患者にピロカルピン 4% b.d. (ピロカルピン 2%の代わりに)を投与し、さらに2週間3番目の毎日曲線のためにもとに戻すよう話した。
5. 最後に患者全部にチモロール 0.5% b.d.と前の服用量滴定の結果に依りピロカルピン 2%あるいは4%を1日4回(qid)を投与し最終毎日曲線のためにさらに2週間もとに戻すよう話した。

全体としてチモロールにピロカルピン b.d.を加える主な効果は IOP にさらに著しい低下が生じることであることが明白となつた。

われる。その上眼内圧を全く低下させることはその変動を減じることができる。事実上の相乗効果が見られ流出のわずかな増加さえも抑制された水の產生下で IOP を低下させるには十分であるといふことができる。

チモロール 0.5% b.d.と併用投与する場合 b.d.に対立するものとしてピロカルピン qid の使用からはきつぱりとした明白な利点は見られなかつた。ピロカルピンの頻繁な投与でも差異が直観的に予期される IOP / 時間プロットの平面度に大きく影響しなかつた。1日2回投与されるチモロール 0.5% とピロカルピン 2%あるいは4%の併用は緑内障処置に適用される薬剤に有用な添加剤である。

前にいくつかの時点で制御されなかつた患者は今では IOP 21 mmHg で明瞭に示される通り制御できた。チモロールにピロカルピン b.d.を加えるさらなる利点は多くの患者で IOP 変化の範囲が 5 mmHg 以下で低下することは意義不明なことであつたが 26.5 時間にわたつて IOP 変化の範囲を低下することができるということであつた。

これらの結果をまとめて考えるとピロカルピン b.d.をチモロールと使用するならば 24 時間中ピロカルピンがさらに十分な圧力低下を生じることができない期間がないという臨床上の安心を得ることができた。この研究に見られる制御の円滑さを前の研究に見られるのと比較するとチモロールがピロカルピンで処理した目に見られるかなり頻繁な日毎変化について円滑な効果を有することは明白である。

チモロールとピロカルピン間の相乗作用機序の性質は少なくとも 12 時間作用すると思

#### 手続補正書(方式)

昭和62年10月22日

特許庁長官 小川邦夫殿

1.事件の表示 昭和62年特許願第169921号

2.発明の名称 β-遮断剤とピロカルピンの併用剤

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 フランス國, 75008 パリ, アヴニュ  
オシユ 3

名称 ラボラトワール メルク シャープ エ  
ドーム シブレ

4.代理人

〒100  
住所 東京都千代田区丸の内3-2-3 富士ビル 602号室  
電話 (213) 1561 (代表)

氏名 (6444) 弁理士 岡 部 正 夫

5.補正命令の日付 昭和62年9月 2日  
(発送日:昭和62年9月22日)

6.補正の対象 「明細書」

7.補正の内容 別紙のとおり  
明細書の添削内容に変更なし

